

ZUR KENNTNIS DER CYTOMEGALIE DER FETALEN NEBENNIERENRINDE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der  
Hohen Medizinischen Fakultät  
der  
Julius - Maximilians - Universität Würzburg  
zur  
Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
vorgelegt von

Gerhard Huckert  
aus Berlin-Lichterfelde







Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA40153524\\_0323](https://archive.org/details/IA40153524_0323)

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg

---

ZUR KENNTNIS DER CYTOMEGALIE DER FETALEN NEBENNIERENRINDE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der  
Hohen Medizinischen Fakultät  
der  
Julius - Maximilians - Universität Würzburg  
zur  
Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
vorgelegt von

Gerhard Huckert ,  
aus Berlin-Lichterfelde

Würzburg 1958

Referent: Privatdozent Dr.med. G. Dhom

Korreferent: Professor Dr. med. K. Neuberger

Tag der Promotion:

1 2. 4. 58

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Universität Würzburg

## I N H A L T

|      |                                                                            | Seite |
|------|----------------------------------------------------------------------------|-------|
| I.   | Einleitung                                                                 | 1     |
| II.  | Mitteilung der eigenen Fälle                                               | 1     |
|      | a. Material und Methodik                                                   | 1     |
|      | b. Schilderung der Befunde                                                 | 2     |
|      | c. Epikrise                                                                | 10    |
| III. | Darstellung der Literatur<br>zur Cytomegalie der Nebennierenrinde          | 13    |
| IV.  | Eigene Stellungnahme                                                       | 19    |
|      | a. Allgemeine pathologische Bemerkungen zur Kernvergrößerung               | 19    |
|      | b. Möglichkeiten einer Zellstoffwechselstörung als Ursache der Cytomegalie | 22    |
| V.   | Zusammenfassung                                                            | 24    |
|      | Literatur                                                                  | I     |



## EINLEITUNG

Im Rahmen von Untersuchungen am hiesigen Pathologischen Institut über die Nebennieren der Feten und Neugeborenen durch DHOM-ROSS-WIDOK wurden in vier Fällen eigenartige Beobachtungen an der fetalen Rinde gemacht, auf die in dieser Arbeit näher eingegangen werden soll. Dabei handelt es sich um das Auftreten von Riesenzellen und Riesenkernen in der fetalen Zone der Nebennierenrinde. Die auffallenden Zellen sind mehrmals größer als die normalen und auch ihre Kerne sind mehrfach größer und zeigen gleichzeitig eine starke Hyperchromasie. Diese Veränderungen treten fleckförmig oder diffus in einer oder in beiden Nebennieren auf. Makroskopische Veränderungen waren an den Nebennieren nicht zu bemerken. Das nicht befallene Nebennierengewebe zeigte ebenfalls keine Besonderheiten.

### MITTEILUNG DER EIGENEN FÄLLE Material und Methodik

Unter einer Zahl von über 200 nicht ausgesuchten Sektionen an Feten, Früh- und Neugeborenen mit nur ganz kurzer Überlebensdauer fanden sich vier Fälle, die eine eindeutige Cytomegalie aufwiesen. Es handelt sich um Fälle, die alle kurz nach der Ausstoßung (bei Totgeburten) bzw. nach dem Tode seziiert wurden. Die Nebennieren wurden sehr sorgfältig heraus präpariert und in frischem Zustand gewogen. Dies ist notwendig, da nach DHOM und Mitarbeitern das relative Nebennierengewicht sehr wichtig für die Beurteilung des Funktions- und Entwicklungszustandes der Nebennieren ist. Bei dem relativen Nebennierengewicht handelt es sich um das Verhältnis von Körpergewicht : Nebennierengewicht. Wichtig ist in unseren Fällen, daß die Involution noch nicht eingesetzt hat. Durch die Involution fällt das Gewicht der Nebenniere sehr stark ab und erreicht erst zur Zeit der Pubertät wieder das Geburtsgewicht (DHOM). Nach DHOM-ROSS-WIDOK tritt ein deutlicher Gewichtsverlust erst etwa vom 3. Lebenstag ab ein. Die bis zu diesem Zeitpunkt vorsichgehenden Zellverän-

derungen bringen noch keinen meßbaren Gewichtsverlust. Andererseits spielen nach der Geburt die Körpergewichtsverluste eine so große Rolle, daß meßbare Vergleiche nicht entstehen können. Nach den genannten Autoren sind folgende Relativgewichte als normal anzusehen: Embryonen = 1 : 171; Feten bis 1000 g = 1 : 277; Frühgeburten bis 2500 g = 1 : 415; Reifgeburten = 1 : 453. Die Nebennieren werden also bei steigendem Körpergewicht relativ leichter. Diese Zahlen wurden an 216 Feten, Früh- und Neugeborenen gefunden.

Die Nebennieren wurden fixiert (Schaffer bzw. Formalin) und teils als Gefrier-, teils als Paraffinschnitte verarbeitet. Untersucht wurde auf doppelbrechende Substanzen und Silberimprägnierung ferner Sudan-, Vines- und H.E.-Färbung angewandt und die Cholesterinreaktion nach Schultze und die Reaktion nach Ashbel und Seligman gemacht. Des weiteren wurden Messungen der Zell- und Kerndurchmesser der normalen und der Riesenformen vorgenommen.

Bei unserem Material handelt es sich um zwei reife Totgeburten, eine Frühtotgeburt von 1100 g und um einen Feten von einer Steißscheitellänge von 17 cm. (Der Reifezustand wurde dabei anhand der Größe, des Gewichtes und den üblichen Reifemerkmale wie Nägelwachstum, Hodenstand etc. beurteilt.)

### Eigene Beobachtungen

#### Fall 1

Sektionsnr.: 536/54

Es handelt sich um eine reife weibliche Totgeburt. 3825 g / 48 cm.

Klin.Diagnose: Hydrocephylus und spina bifida.

Path.Diagnose: Totgeburt mit starkem Hydrocephalus und Spina bifida mit Meningocele im Lumbalbereich der Wirbelsäule. Arnold-Chiari'sche Mißbildung. -- Weitgehende Atelektase der Lungen mit partieller Fruchtwasseraspiration. Bronchopneumonie. -- Echte Nebennierengewebsbrücke zwischen beiden Nebennieren: "Schmetterlingsnebenniere" (Abb.1). Doppelter Hydroureter mit Hydronephrose. -- Angedeuteter Uterus septus. -- Sonst keine Besonderheiten. Pankreas o.B.

Histologie: Die histologische Untersuchung von Lungen, Nieren, Leber und Herz ergab keine Besonderheiten. Vor allem wurden keine Riesenzellen gesehen.

- Nebennieren: Gewicht 9 g. Relatives Nebennierengewicht  $1/425$ . Relative Breite von Cortex permanens (C.p.) = 67, Cortex fetalis (C.f.) = 454. Cortex permanens = 12,8 %. (Leitzintegrator)
- Doppelbrechung: Kräftig positiv in C.p. C.f. in der Außenzone diffus fein, in der Innenzone grob.
- Sudan: Scharf abgesetzter Saum in der Außenzone von C.f. Mittelzone fettfrei. Zentralzone fleckförmige Verfettung. Fettzellen.
- Silber: Deutliche fasciculo-arcuata Zone.
- H.E.: Mit annähernd 1 : 6 ist das Verhältnis C.p. : C.f. eher zu Gunsten der C.f. verschoben. Deutliche Zona arcuata und fasciculata. In ersterer liegen einige große Hohlräume, die teils gar nicht, teils mit einer feingranulierten, eosinophilen Masse ausgefüllt sind. Die C.f. ist in ihren zentralen Bezirken sehr blutreich. Die Zellen liegen hier mehr haufenförmig. Das Cytoplasma der Außenzone ist ganz fein vakuolisiert. In der Innenzone treten große eosinophile Tropfen auf. In einem umschriebenen Bezirk der C.f. erkennt man einige 20  $\mu$  große Zellen mit hyperchromatischen, vergrößerten Kernen. Sie zeigen alle Zwischenstufen von normaler Kerngröße (nur durch die Hyperchromasie unterschieden) bis zu solchen mit einem größten Kerndurchmesser von 41  $\mu$ . Ihre Form ist vielgestaltig rund, oval bis stabförmig, ja zum Teil bizarr-eckig. Die Kerne haben deutlich erkennbare Nukleoli und eine scharfe Kernmembran. Die Zahl der Nukleoli schwankt zwischen 1 und 3. Sie sind tief dunkelblau bis schwarz. Das Chromatin liegt meist in dichten großen Bröckeln, nur vereinzelt hellere Kernstrukturen mit netzartigem Chromatingerüst. Ganz vereinzelt sind Andeutungen von Kernvakuolen sichtbar. Teilungsfiguren erscheinen nicht. Gelegentlich Chromatinzusammenballung an der Kernwand. Mehrkernigkeit wurde nur einmal gesehen. Die Kerne liegen fast immer exzentrisch. Die umgebende Zelle ist ebenfalls vielgestaltig. Meist liegt sie etwas gestreckt zwischen normalen Zellen. Sie fällt schon bei geringerer Vergrößerung durch ihre dunklere Färbung auf. Das Cytoplasma ist gröber eosinophil granuliert mit einzelnen Andeutungen eines Überganges in basophile Granulation. Das Cytoplasma ist wabig angeordnet. Einige Vakuolen von beträchtlicher Größe fallen noch auf. Sie erscheinen aber nur in den größten Zellleibern (bis 70  $\mu$  Zelldurchmesser).
- Vines: Die Zellkerne der äußersten Arcuata sind Vines - positiv granuliert. Gleichfalls ganz feinstaubige Granulation im Cytoplasma. Sie nimmt ab zur Innenzone hin, die nur vereinzelt leicht positiv ist. Zum Zentrum der C.f. hin liegen vermehrt vines - positive Tröpfchen. In vielen normalen Kernen sind 1 bis 3 rote Kernkörperchen zu sehen. In der inneren C.p. nur sehr wenige eosinophile Granula. Tief-

blaue Kerne, zum Teil merklich vergrößert liegen in dem Gebiet, das schon bei der H.E.-Färbung als Gebiet der Riesenkerne imponiert. Auch hier wieder auffallend, daß die dunkleren Zellkerne alle Größen aufweisen können. Sie tragen eine gleichmäßige tiefblaue Farbe, ohne Strukturen erkennen zu lassen. Vielfach sieht man in ihnen auch farblose Vakuolen. Im ganzen treten in diesem Schnitt aber noch weniger Riesenzellen auf, als in dem H.E.-Präparat. Das übrige Nebennierengewebe ist frei von gleichen Veränderungen. Ein Teil der Vines - positiven Tropfen in der Innenschicht wird von einem hellblauen Hof umgeben und trägt im Inneren vereinzelt vakuolenartige Gebilde. Auch die Riesenkerne erscheinen, wenn auch nicht oft, von einem helleren Saum umgeben. Die Riesenzellen sind feinströtllich granuliert. Ansonsten entspricht das mikroskopische Bild dem bei der H.E.-Färbung.

Reaktion nach Ashbel und Seligman:

Deutlich positiv in der äußeren Rindenzone.

Fall 2

Sektionsnr.: 55/56

Es handelt sich um eine weibliche Totgeburt. 2420 g / 47 cm.

Klin.Diagnose: Kryptophthalmus. Syndaktilie aller Extremitäten. Hermaphroditismus. Nabelbruch. Kehlkopfmißbildung (Abb.2).

Path.Diagnose: Leiche eines reifen totgeborenen Kindes mit multiplen Mißbildungen. Kryptophthalmus bei vorhandenen Augäpfeln. Mißgestaltung der Ohren und der Nase. Kehlkopfatresie mit Fistel zwischen Trachea und Pharynx. Aplasie beider Nieren, der Ureteren und der Harnblase bei offenem Urachus. Uterus bicornis bei Atresie des Lumens und der Vagina. Pseudo-hermaphroditismus femininus mit Klistorihypertrophie und regelrecht ausgebildeten Tuben und Ovarien. Keine deutliche Nebennierenhyperplasie (mit Vines-positiven Zellen in der Cortex fetalis). Pankreas vorhanden und ohne Besonderheiten.

Histologie: Die histologischen Untersuchungen an den Lungen, Leber und Herzmuskel zeigten keine pathologischen Besonderheiten.

Nebennieren: Gewicht 8 g. Relatives Nebennierengewicht 1/302. Relative Breite von C.p. = 48, C.f. = 357, C.p. = 11,8 %.

Doppelbrechung: Sehr fleckförmig, spärlich in C.p. Noch weniger fleckförmig in C.f.

Cholesterin: (nach Schultze)  
Nur sehr spärlich in der Innenzone von C.f.

- Sudan: Außenzone von C.p. weitgehend negativ. Innenzone von C.p. kräftig positiv. In der C.f. fleckförmig feinstropfig bestäubt. Zentrale Region der C.f. kräftige Fettzellen, Blutungen, Riesenkerne und intravasal Fett.
- Silber: Reine Fasciculo-arcuata. Keine Querfasern. C.f. mit deutlicher netzförmiger Struktur.
- A.S.: Innenzone von C.p. nur sehr schwach positiv, sonst negativ.
- H.E.: Mit annähernd 1 : 8 ist das Verhältnis von C.p. : C.f. zu Gunsten der letzteren verschoben. Deutliche Zona arcuata, die gut von der Zona fasciculata abgesetzt ist. In der C.p. Auftreten von Hohlräumen, die an einigen Stellen den Anschein erwecken, als seien sie von einer einschichtigen Zelllage umgeben. Ihr Inhalt ist eosinophil granuliert, teilweise fadenförmig. Die ganze Nebenniere ist sehr blutreich. Weite Kapillaren zwischen den Zellverbänden. Im ganzen ergibt sich das Bild einer normalen Nebenniere einer reifen Totgeburt. Abweichungen sind nur in einem streng umgrenzten Gebiet in der C.f. zu sehen. Hier erscheinen gegenüber der Norm stark veränderte Zellen und Zellkerne. Beide sind sehr vergrößert und die Kerne tief blau gefärbt. Die Zellen haben verschiedengroße Gestalt und Form. Ihr größter Durchmesser beträgt bis zu 65  $\mu$ . Das Zellplasma fällt schon bei oberflächlicher Betrachtung durch seine stärkere eosinophile Färbung auf, ferner durch die Zellvakuolen, die teilweise als schmaler Saum an der Zellperipherie liegen, teils das ganze Cytoplasma wabig bis schaumig auflockern. In einigen Zellen treten aber auch stark vergrößerte farblose Vakuolen auf. Diese letztere Form tritt anscheinend mehr bei den Zellen auf, die nach der inneren Schicht der C.f. gelegen sind. Dies ist aber nicht etwa generell der Fall. Mitten in der Zelle befindet sich öfter ein Feld von stärker und gröber granulierten eosinophilen Granula, das sich deutlich vom übrigen Cytoplasma abhebt. An der Schmalseite dieses Feldes liegt dann meist der zur Peripherie hin verlagerte Zellkern. Dieser ist in den Zellen ebenfalls vergrößert, und zwar bis zu 22  $\mu$ . Die Kerne sind stark hyperchrom, wobei die Stärke nicht von der Zell- und Kerngröße abhängig zu sein scheint. Es gibt kleine kaum oder gar nicht vergrößerte, die so hyperchrom sind, daß keinerlei Einzelheiten ihrer Strukturen erkennbar sind. Auf der anderen Seite erscheinen aber dann wieder Kerne, die sich in ihren Strukturen wenig oder gar nicht von normalen Kernen unterscheiden, dafür aber wesentlich größer sind. Die Kernformen sind im allgemeinen rund, oval oder gestreckt bis zu bizarr - eckig. Das Chromatin grob - bröckelig bis fein - netzförmig. Die Zahl der Nukleoli schwankt zwischen 1 und 3. Sie sind manchmal etwas rötlich tingiert.

Die Nukleoli liegen nur selten zentral, meist exzentrisch oder der Kernmembran angelagert. Manchmal hat man den Eindruck einer Kernausbuchtung an dieser Stelle, so als wollte der Nukleolus nach außen durchbrechen. Einzelne Kerne tragen große, farblose Vakuolen. Einige Kerne erscheinen eingerissen. Vereinzelt tragen die Zellen nur bizarr geformte sogenannte Kernschatten, die keine einzelnen Strukturen unterscheiden lassen und auch schwächer gefärbt sind. Teilungsfiguren sind nie zu beobachten, aber ganz selten zweikernige Riesenzellen. Diese hier geschilderten Veränderungen treten nur in einer der beiden Nebennieren auf. Die zweite ist auch bei genauester Durchmusterung frei von vergrößerten und hyperchromen Zellen bzw. Kernen.

#### Vines:

C.p. ist Vines - negativ. Eine große Zahl der Zellen der C.f. ist dicht diffus Vines - positiv. Die kleineren teilweise sternförmigen Zellen sind bevorzugt. Die Außenzone von C.f. ist noch stärker befallen als die Innenzone. Die positive Substanz liegt den farblosen Vakuolen öfter halbmondförmig an. In einigen Kernen erscheinen leuchtend rote 'Einschlußkörperchen', die nicht von einer besonderen Chromatinmembran umgeben sind. Eine eingehende Betrachtung auch der normalen Zellkerne ergibt, daß alle Zellkerne diese Körperchen in verschieden starker Färbung tragen und zwar immer in der Zahl von 1 bis 4. Andere Strukturen, die Kernkörperchen darstellen können, werden nicht gesehen. Somit handelt es sich hier sicherlich um die Nukleoli. Selten werden diese roten Körperchen neben den dann allerdings deformierten Kernen im Cytoplasma liegend gefunden. Gleichzeitig sind höchstens noch zwei dieser Nukleoli im Zellkern vorhanden. Die Riesenzellen enthalten massiv fuchsinophiles Material, teilweise auch in feiner Tröpfchenform.

#### Masson'sche Trichromfärbung:

Das Bild entspricht dem bei der Vines-Färbung weitgehend. Hier treten aber auch in der C.p. Zellgruppen auf, die feinsttropfig positives Material enthalten.

#### Perjodsäureleukofuchsinreaktion:

Eine größere Zahl von Zellen der C.f., meist in Gruppen liegend, ist leuchtend rot positiv. Offenbar sind es die kleineren, dunklen Zellen. Sie sind teils diffus, teils tröpfchenförmig sowohl in der Innen- wie in der Außenzone von C.f.. C.p. ist negativ.

Fall 3

Sektionsnr.: 663/57

Es handelt sich um eine männliche Totgeburt. 1100 g / 35 cm.

Klin.Diagnose: Intrauterine Asphyxie.

Path.Diagnose: Intrauteriner Fruchttod. Massive Blutungen in beiden Nebennieren. Hyperämie von Leber und Nieren. Lungen nicht beatmet. Foramen ovale und Ductus Botalli offen. Keine erkennbaren äußeren und inneren Mißbildungen. Pankreas o.B.

Histologie: Die histologische Untersuchung von Herz, Lungen, Nieren und Leber ergab keine Besonderheiten besonders in Bezug auf Riesenzellen.

Nebennieren: Gewicht 4,9 g. Relatives Nebennierengewicht 1/224.

H.E.: C.p. gegenüber C.f. sehr schmal. Starke Hyperämie von C.f. Schon bei der Lupenbetrachtung fallen bei der H.E.-Färbung einige zentrale Bezirke mit reichlichen dunkelblauen Punkten auf. Das ganze Organ ist blutig durchsetzt und zwar ganz massiv. Die Kapillaren sind weit gedehnt. Teilweise bestehen extravasale Blutungen. Die Zellverbände sind durch Blutkörperchen weit auseinander gedrückt. Die Kapsel ist sehr dünn. Der normale Aufbau der Zona arcuata ist wohl weitgehend erhalten, aber prallgefüllte Kapillaren drücken auch die Zellverbände der C.p. auseinander. Verschiedentlich auch hier Hohlräume, die durch eine gering granulierten, fädige eosinophile Masse teilweise gefüllt sind. Nur wenige Erythrocyten sind dort enthalten. Immer wieder gehen von der C.p. kontinuierliche Zellreihen bis weit in die C.f. Die C.p. - C.f.-Grenze wird dadurch sehr unregelmäßig. Die C.f. ist ebenfalls sehr blutreich. An zwei Stellen im Zentrum liegen neben bindegewebsreicheren Stellen kleinere Rundzellinfiltrate. Die gesamte C.f. ist übersät mit Riesenzellen, die große dunkle Kerne tragen. Diese durch ihre hyperchromen Kerne auffallenden Gebilde liegen scheinbar regellos verstreut. Man hat aber den Eindruck, daß sie sich auf die zentralen Gefäße zu etwas konzentrieren. Sie treten nur in der C.f. auf. Die C.p. ist frei von ihnen. Die Kerne sind bis zu 30  $\mu$  im größten Durchmesser und alle hyperchrom. Es gibt alle Größenordnungen zwischen diesen Riesenkernen und den normal großen Kernen. Nur die Hyperchromasie ist ihnen allen gemeinsam. Einige (unabhängig von ihrer Größe) sind so dunkel gefärbt, daß keine Einzelheiten der Kernstrukturen zu sehen sind. Bei den meisten lassen sich aber deutlich Kernmembran, grobes bröckeliges Chromatingerüst und Nukleoli unterscheiden, wobei die Zahl der letzteren zwischen eins und drei schwankt. Ganz vereinzelt lassen sich auch hier Kernvakuolen feststellen, die scheinbar von der Kerngröße unabhängig sind. Die Kernform ist teils rund, teils oval bis vielförmig. Manchmal

erscheinen sie eingerissen und bizarr geformt. Die Kerne liegen im allgemeinen exzentrisch an der Peripherie der Zellen. Einzelne Kerne zeigen trotz ihrer Größe die normale aufgelockerte Kernstruktur. An einigen großen, hyperchromen Riesenkernen liegen die Nukleoli an der Kernmembran, diese dann ausbuchtend. Der Nukleolus ist in einem solchen Falle nicht mehr scharf begrenzt, sondern selbst ausgefranst. Kleinere basophile Bröckel liegen in Kernnähe im Cytoplasma. Verschiedentlich liegt im Zellleib nur ein basophil tingierter unscharf begrenzter Körper, der keinerlei Strukturzeichnung erkennen läßt.

Die Zellen selbst sind vielgestaltig und imponieren durch ihre bis zu 60  $\mu$  im größten Durchmesser betragende Ausdehnung. Ihr Cytoplasma zeigt sich rötlich-bläulich, deutlich dunkler gefärbt als die umgebenden normalen Zellen. Die Cytoplasmastruktur erscheint meist leicht granuliert, schaumig. Öfter treten Vakuolen auf, die sich manchmal perlschnurartig an die Peripherie der Zellen legen. Die Kerne liegen mehr exzentrisch, oft an der Schmalseite eines Feldes grober eosinophiler Granula. Vereinzelt sieht man leicht eosinophile Einschlüsse in den Kernen, die keine besondere Chromatinbegrenzung haben. Dabei handelt es sich um Nukleoli. Kernteilungsfiguren sieht man nicht.

Die hier beschriebenen Riesenzellen mit all ihren Veränderungen treten nur in der einen Nebenniere auf. Die andere ist frei von Besonderheiten und zeigt ein normales dem Alter entsprechendes Zellbild.

#### Fall 4

Sektionsnr.: F III

Es handelt sich um einen Feten von 17 cm Steiß-Scheitel-Länge.

Klin.Diagnose: F III stammt aus einem Abort mit uns unbekannter Ursache.

Histologie der Nebennieren:

Gewicht 1,35 g.

Doppelbrechung: Negativ

Cholesterin: Negativ

Sudan:

C.p. stark fleckförmig sudanophil, wobei die Innenzone stärker befallen ist. Große 'leere' Vakuolen sind sichtbar. Auch in der C.f. nur sehr fleckförmig mit ebenfalls stärkerer Beteiligung der Innenzone.

A.S.:

Fleckförmig positiv in der Innenzone von C.p., mehr auf die Außenzone von C.f. zu C.f. teilweise positiv mit deutlichen Granula.

H.E.:

Regelrechte Form der Zona arcuata. In der Cortex permanens liegen Hohlräume mit teilweise grieseligem

**Inhalt.** Vereinzelt scheint eine einschichtige Zelllage darum zu bestehen. In einem begrenzten Gebiet der C.f. treten Riesenzellformen mit großen Kernen gehäuft auf. (Größter Kerndurchmesser 30  $\mu$ .) Die meisten Zellkerne sind hyperchrom, aber es werden auch einige sichtbar, die normalen Chromatingehalt zeigen. Die Strukturen der Kerne sind manchmal auf Grund der starken Hyperchromasie nicht zu unterscheiden. In den helleren Kernen lassen sich deutlich die Kernmembran und die teils grobbröckelig, teils fein-granulierten netzförmigen Strukturen erkennen, sowie das Vorhandensein von stark basophil getönten Nukleoli. Diese treten nur zu zweit und mehr auf. Zwischen all diesen Formen gibt es mannigfaltige Übergangsgebilde. Ab und zu treten auch eosinophil getönte Einschlüsse in den Kernen auf. Dabei handelt es sich aber um eosinophil tingierte Nukleoli. Die Kerne liegen exzentrisch in der Zelle am Rande einer Scholle stärker eosinophiler Granula, während das übrige Cytoplasma in der Peripherie mehr hyalin erscheint. Zwischen diesen eosinophilen Granula liegen vereinzelt auch welche, die mehr basophil getönt sind. Es läßt sich an einer besonders deutlichen Stelle bei starker Vergrößerung darstellen, wie diese basophilen Granula in der Nähe der Kernmembran liegen, die dort unklar gezeichnet ist, ja man hat sogar den Eindruck, sie sei dort unterbrochen. Kern und diese eosinophile Zone sind teilweise von einem hellen Saum umgeben. Die beschriebenen Gebilde treten nur in der C.f. auf, bis auf ganz vereinzelte Exemplare, die in der Nähe der Grenze von C.f. - C.p. auftauchen. Die C.p. ist vollständig frei von Riesenzellen. Außerhalb des Gebietes, wo diese Gebilde gehäuft auftreten, erscheinen sie nur einzeln und verstreut, dies aber über die ganze Nebenniere. Beide Nebennieren sind hier befallen.

Vines:

Die C.f. ist stark positiv, während C.p. negativ ist. Das Cytoplasma der Zellen von C.f. ist angefüllt mit positivem tröpfchenförmigem Material. Dort wo nicht die ganze Zelle von dem positiven Material angefüllt ist, liegt dieses mantelförmig um den Zellkern.

Masson:

Das Bild ist ähnlich. Große dicht gedrängte Tropfen, die das Cytoplasma anfüllen. Gelegentlich auch kleinere Tröpfchen. Die Nukleoli sind groß und rot. Sie treten teilweise mehrfach auf. C.p. ist ganz frei. Einzelne Kerne enthalten Vakuolen. Cytoplasmavakuolisierung läßt sich ebenfalls an einigen Stellen beobachten. Einmal bietet sich ein Kernbild, das an eine Kernauflösung erinnert mit ganz verschwommenem Kernrand. Einzelne Bröckel sind weit in das umgebende Cytoplasma hinein verstreut.

Von den Riesenzellen befallen sind in diesem Sektionsfall beide Nebennieren. Dabei sind sie in der einen Nebenniere über die ganze fetale Rindenzone mit nur gelegentlichen Verdichtungen verteilt und in der anderen Nebenniere ist ein umschriebener Bezirk zu sehen und sonst nur ganz vereinzelte Exemplare. Die Hyperchromasie der Riesenzellkerne ist nicht so stark wie bei den Fällen, bei denen es sich um ältere Feten bzw. Neugeborene handelt. Auch die Vakuolisierung der Kerne scheint hier geringer zu sein. Teilungsfiguren werden auch hier nicht beobachtet.

Zusammenfassend kann man nun sagen, daß wir in allen vier Fällen das gleiche Phänomen beobachtet haben. Es treten in der fetalen Rinde (und zwar nur in dieser) große Zellen mit vergrößerten Kernen auf, die in all ihren beobachteten Kriterien das Bild der Cytomegalie bieten. Es handelt sich dabei um einkernige Riesenzellen mit einem größten Durchmesser von  $71\mu$  und mit Kernen, die im größten Durchmesser  $41\mu$  messen. Die Zellen fallen im H.E.-Präparat sofort durch ihre stärkere eosinophile Färbung auf, wobei diese stärkere Eosinophilie sich oft auf ein begrenztes Feld im Cytoplasma beschränkt. An dessen Schmalseite liegt dann der Zellkern. Die Zellen tragen manchmal einen feinen Kranz von farblosen Vakuolen. Mitunter sind die Vakuolen so zahlreich, daß das Cytoplasma einen wabig-schaumigen Charakter annimmt. -

Die Kerne sind verschieden stark hyperchrom. Nur ganz selten sind sie trotz ihrer Größe von normaler Farbe. Ihre Form ist sehr wechselnd. Sie reicht von rund über oval bis zu ganz bizarren, manchmal sogar schon zerrissenen Kernfiguren. Das Chromatin in ihrem Inneren liegt bröckelig-grob bis feinststrukturiert. Es ist dunkel-schmutzig gefärbt. Die Kernmembran ist in den meisten Fällen scharf konturiert. Allerdings wird in einigen Fällen die Membran unscharf und es sind Chromatinbröckel, manchmal sogar Gebilde, die wir für Nukleoli halten, im Cytoplasma sichtbar. Die Kernfigur kann so verschwimmen, daß nur noch sogenannte 'Kernschatten' zu beobachten sind.

Die Riesenzellen und Riesenkerne können Vakuolen tragen, die dann meist farblos sind. Die Nukleoli treten nicht besonders hervor, sind im H.E.-Präparat oft eosinophil tingiert und in der Vines-Färbung schwach bis leuchtend rot. Auch in der Vines-Färbung sind bei einzelnen Kernen, besonders bei Kernauf Lösungsbildern,

Nukleoligebilde außerhalb der Kerne im Cytoplasma liegend zu sehen. Das Verhalten der einzelnen Fälle bei der Vines-Färbung schwankt. Die Kernkörperchen sind strahlend rot. Das fuchsinophile Material der Zellen ist teils feinströtlich granuliert, teils massiv bis zu feinen Tröpfchen angeordnet. Manchmal liegt es nur mantelförmig um den Zellkern herum. Allerdings ist in den Riesenzellen im allgemeinen mehr Material angehäuft als in den umliegenden Zellen.

Die beschriebenen Veränderungen treten verschieden stark und in einer oder in beiden Nebennieren auf, wobei makroskopisch kein Unterschied zwischen den beiden Nebennieren erhoben werden kann. Das übrige Zellbild ist auch in einer befallenen Nebenniere nicht auffällig gegenüber einer nicht befallenen verändert. Die Verbreitung der Riesenzellen ist ebenfalls verschieden. Einmal treten sie in einem streng umgrenzten Bezirk auf, ein andermal wieder sind sie mehr oder weniger gleichmäßig über die ganze Innenzone der Nebenniere verteilt. Gelegentlich können auch beide Verbreitungsformen nebeneinander auftreten. Ganz eindeutig ist aber die Tatsache, daß sie nur in der fetalen Rinde erscheinen und hier eher zum Zentrum hin tendieren als in die Peripherie. Nur in ganz vereinzelt Fällen sieht man diese Zellen in der Nähe der Grenze zwischen bleibender und untergehender Rinde.

Von unseren Fällen zeigen zwei deutlich ausgeprägte starke Mißbildungen, einer ist normal entwickelt und bei einem Feten von 17 cm Steiß-Scheitel-Länge konnten keine Mißbildungen festgestellt werden.

Bei den Mißbildungen handelt es sich

1. um einen starken Hydrocephalus mit Spina bifida und Arnold-Chiari'scher Mißbildung. Des weiteren besteht eine sogenannte Schmetterlingsnebenniere (eine äußerst seltene Mißbildung) und ein angedeuteter Uterus septus.
2. um eine weibl. Totgeburt von 2420 g und 47 cm Länge mit einem Pseudo-Hermaphroditismus femininus, mit massiven Mißbildungen auch der anderen Organe. (Siehe Abbildung 2). Der Hermaphroditismus zeigt sich in einer Klitorishypertrophie, fast völligem Fehlen der inneren Labien, Atresie der Vagina und des Uteruslumens. Der Uterus bietet das Bild eines Uterus bicornis. Tuben und Ovarien sind regelrecht angelegt. Prostatagewebe ließ sich nicht finden.

Neben diesen Mißbildungen bestehen noch folgende:

Kryptophthalmus bei vorhandenen Augäpfeln. Mißgestaltung der Ohren und der Nase. Kehlkopfatresie mit einer Fistel zwischen Trachea und Pharynx. Aplasie beider Nieren, der Ureteren und der Harnblase, wobei der Urachus noch geöffnet ist. Alle Mißbildungen haben ihren Ursprung in der Zeit um die 7.Fetal-woche.

## DARSTELLUNG DER LITERATUR ZUR CYTOMEGALIE DER NEBENNIERENRINDE

Bei der Durchsicht der Literatur fanden wir nur sehr wenige einschlägige Veröffentlichungen. Insgesamt haben sich sechs Autoren mehr oder weniger intensiv mit dem Problem der Cytomegalie der Nebenniere in der Fetalperiode befaßt. In seiner Arbeit "Giant epithelial cells of the human fetal adrenal" berichtete erstmals KAMPMEIER 1927 über dieses Phänomen. Er beschreibt Riesenzellformen und Riesenkerne in der fetalen Rinde, die vom zweiten Schwangerschaftsmonat bis direkt nach der Geburt, d.h. bis zum physiologischen Untergang der fetalen Rinde, auftreten können. Die Zellen sind mehrfach größer als die normalen und unterscheiden sich auch durch eine stärkere Eosinophilie und perinukleär gelegene Granula. Gelegentlich fand er zweikernige Formen. Er beobachtet zwei verschiedene Zellformen, die sich zeitlich folgten. Die ersten traten in ganz frühen Stadien auf, näher zur Rinde und zeigten Teilungsfiguren, während im späteren Stadium sie mehr nach innen auftreten und keine Teilungsfiguren mehr besitzen. Er meint, daß sie derselben Funktion dienen, wie die normalen Rindenzellen und daß beide Formen identisch seien. Ferner stellte er fest, daß sich die Zahl dieser Zellen auf den Geburtstermin zu anscheinend verringerte. Sind es bei jungen Feten viele in einem Schnittpräparat, so sind es nahe dem Geburtstermin nur noch ganz wenige in vielen Schnittpräparaten (Serienschnitten).

Die in den frühen Entwicklungsstadien nur in der Cortex permanent auftretenden Zellformen dürften identisch sein mit den von HETT 1925 beschriebenen. Bei Feten aus den frühen Schwangerschaftswochen fand er Zellen, die deutlich vergrößert waren, einen ebenfalls vergrößerten Kern trugen und von variabler Gestalt waren. HETT fand dabei eindeutige Teilungsfiguren. Sie waren nur in der bleibenden Rinde lokalisiert. Im Laufe der Entwicklung gehen diese Zellen wieder zugrunde und werden ab einer Steiß-Scheitel-Länge von etwa 19 cm nicht mehr gefunden. Er hielt diese Zellformen nicht für krankhaft sondern physiologisch.

Erstmals eingehender befaßt haben sich CRAIG und LANDING mit diesem Phänomen. Sie fanden unter 1039 Sektionsfällen 37 Fälle (davon 4 nicht im eigenen Material, sondern aus einer anderen Klinik

zur Verfügung gestellt), die sogenannte "anaplastic cells" in der fetalen Rinde aufwiesen. Dabei handelte es sich um Zellen, die einen größten Durchmesser von 120  $\mu$  aufwiesen und gleichzeitig bis zu 30 - 40  $\mu$  messende Kerne trugen. Die Kerne werden als hyperchrom beschrieben mit deutlicher Kernmembran und ein- bis mehrfach vorhandenen Nukleoli. Das Chromatin liegt in groben Granula oder in dichtem Netzwerk. Die Kerne seien teilweise voller "Bläschen". Mehrfach vorhandene intranukleare Vakuolen zeigen leichte Eosinophilie. Sie sind aber nicht von so leuchtend roter Farbe wie die auch öfter vorhandenen "Einschlußkörperchen". Aus der Tatsache, daß gelegentlich zwei Kerne wie auch Hantelform und Mehrlappigkeit auftraten, schlossen sie, daß es sich hier um Chromosomenteilung ohne Zellteilung handele und diese Zellen somit polyploid seien. Diese Zellen seien nicht scharf von den normalen Zellen der Zona fetalis getrennt gewesen, sondern es beständen reichlich Übergangsformen zu den beschriebenen Zellen. In anderen Organen haben sie auch bei eingehender Untersuchung keine ähnlichen Riesenzellen finden können. Da CRAIG and LANDING sie in focusähnlicher Anordnung fanden, glaubten sie, daß es sich hier trotz der fehlenden Beobachtung von Teilungsfiguren um Zellen mit Wachstumspotenzen handeln müsse. Wegen der für sie ähnlichen Form der Zellen mit denen von virilisierendem Carcinom der kindlichen Nebennierenrinde, glauben die Autoren, daß es sich wohl um einen Vorläufer dieses Carcinoms handeln könne. Ihre Ansicht stützen sie auf die Tatsache, daß es sich

- 1.) um ein langsam wachsendes Carcinom handelt, dessen Anfänge gut schon in der fetalen Periode liegen könnten.
- 2.) Das Nebennierenrindencarcinom könne ebenso wie die fetale Rinde Ketosteroidvorläufer bilden und sei so hormonell mit diesem verwandt.
- 3.) Zeigten die fraglichen Zellen cytochemische Reaktionen gleich denen des Carcinoms, und
- 4.) habe man am chirurgischen Ca-Material über dem Tumor eine dünne Schicht bleibender Rinde gefunden. Damit wollen die Autoren beweisen, daß der Tumor wohl aus der fetalen Rindenzone entstanden sein müsse.

E.POTTER hat in ihrem Buch "Pathology of the Fetus and the Newborn" 1952 ein kurzes Kapitel auch der Cytomegalie der Neben-

nierenrinde gewidmet. Ausgelöst wurde es durch 10 von ihr selbst in ihrem Laboratorium beobachtete Fälle. Die Arbeit von KAMP-MEIER war ihr offensichtlich so unbekannt wie die von CRAIG and LANDING. Makroskopisch war nur einmal ein Unterschied zwischen den beiden Nebennieren feststellbar, sonst waren keine abnormalen makroskopischen Verhältnisse sichtbar. Mikroskopisch fand sie dann in der fetalen Rindenzone Zellen und Kerne, die sich deutlich von den normalen in diesem Gebiet unterschieden. Sie waren teils wesentlich größer (die Kerne bis zu  $50\ \mu$  im größten Durchmesser) und auch in ihren Strukturen verändert. So zeigten die Kerne ihr Chromatin im allgemeinen in groben, irregulären Klumpen bei deutlicher Kernmembran. Vorhanden sein können "Einschlüsse" in den Kernen oder im Cytoplasma, die bei deutlicher Begrenzung stark eosinophil sind und deutlich gegen das basophile Chromatin kontrastieren. Sie ähneln den bei WIRTH und HOWARD beschriebenen Zellveränderungen bei Einschlußkörpererkrankungen. Dennoch fand Dr. PINKERTON, ein Mitarbeiter von E.POTTER, keinen Anhalt oder gar Beweis für eine Virusbedingtheit dieser Abnormalitäten. Umschriebene Gebiete des Cytoplasmas sind mit Feldern aus granuliertem, eosinophilem Material bedeckt, an dessen einem Rande meist der vergrößerte Kern liegt. Die Peripherie der Zelle wird öfter von einem Saum kleiner Vakuolen gebildet. In einzelnen Zellen sind sie aber so zahlreich, daß der Zellinhalt ein schaumiges Aussehen erhält. Meist war nur eine der beiden Nebennieren befallen. Gleichartige Zellveränderungen wurden in keinem anderen inneren Organ gefunden. POTTER konnte keinen Zusammenhang zwischen dieser Veränderung und etwaigen Erkrankungen der Mutter oder des Feten bzw. des Neugeborenen finden, gleichzeitig stellte sie aber eindeutig fest, daß es sich nicht um Zustandsbilder im Rahmen des zu dieser Lebensphase üblichen Zelldegenerationsbildes handelt. Eine Erklärung für das Phänomen konnte sie nicht geben.

Die nächsten Bearbeiter dieses Gebietes waren BEATTY und HAWES. Unter 1243 Sektionsfällen, die von ihnen nachgeprüft wurden, sahen sie 11 Fälle, bei denen eine Cytomegalie der Nebennierenrinde auftrat. Auch sie beschrieben einzeln oder in Gruppen auftretende Riesenzellen und Riesenkerne. Sie werden nur in der fetalen Rinde, also in dem zur Zeit der Geburt zugrunde ge-

henden Rindenanteil, gesehen. Das Verhältnis zwischen bleibender und untergehender Rinde entsprach in etwa dem Verhältnis wie es bei normalem Nebennierengeschehen gefunden wird. Sie fanden das Cytoplasma hellrosa und granuliert. In vielen Zellen auch "Einschlüsse" umgeben von einem hyalinen Saum, während diese selbst hellrot waren. Die Kerne mit grobem, bröckeligem und schmutzigfarbenem Chromatin hatten keine Einschlüsse, wohl aber vereinzelte helle, farblose Vakuolen. Oft traten Kernzerreißen mit Austritt von Chromatinspritzern in das Cytoplasma auf. Die Nukleoli traten nicht besonders hervor. Auch BEATTY und HAWES konnten diese Zellveränderungen nie an anderen inneren Organen beobachten. Auffallend an ihrem Material war allerdings das gehäufte Auftreten von Mißbildungen, waren doch unter ihren 11 Fällen allein 9, die körperliche Mißbildungen zeigten. Diese waren nicht besonders lokalisiert. Sie traten an den verschiedensten Körperregionen auf. Ihr einziges gemeinsames Merkmal sei ihre Entstehung in der 5.-7. Schwangerschaftswoche. Einmal wurde eine Pankreasfibrose erwähnt. Sie zitieren eine Arbeit von GILLMAN und GILLMAN, die über ein Zusammentreffen von "verzögerter Involution" der fetalen Nebennierenrinde bei Pankreasfibrose berichtet. Obwohl der Zusammenhang von Mißbildungen mit Viruserkrankungen der Mutter unzweifelhaft ist, sind sie doch der Meinung, daß es sich hier wahrscheinlich nicht um eine solche handelt. Auch die "Einschlußkörperchen", die denen vom Typ Cowdry-B ähneln, werden nicht in dem Sinne gedeutet. Sie lehnen auch einen möglichen Zusammenhang mit den Riesenzellen der Speicheldrüsenerkrankung der Kinder ab. Aufgefallen ist ihnen noch, daß diese Veränderungen nur bei Kindern auftraten, die totgeboren bzw. gestorben sind, aber nie an Nebennieren beobachtet wurden, die aus irgendeinem Grunde auf chirurgischem Wege gewonnen wurden. Eine eigene Hypothese über die Ätiologie wird von ihnen nicht aufgestellt (VELLIOS, F. und SMITH, M.G.).

Die letzte Veröffentlichung auf diesem Gebiet finden wir bei STENZ. Er beschreibt in seiner Arbeit über die Morphologie der Inkretorgane der Frühgeburten einen Fall (Nr.5) mit Riesenzellen und Riesenkernen in der Innenzone der fetalen Rinde. Praktisch beobachtete er dasselbe Bild wie die anderen Autoren.

Auch er sah intranukleare Vakuolen und Degenerationerscheinungen an den Kernen. Einen Verdacht auf Malignität kann er nicht erheben. Er hält die ganze Erscheinung für das Zeichen einer Regulationsstörung im Hormonhaushalt, wobei keine ähnlichen Veränderungen in den anderen inneren Organen gefunden werden. Lediglich im Hypophysenvorderlappen der fetalen Hypophyse findet er sogenannte e-Zellen, die er mit dieser Regulationsstörung im Hormonhaushalt in Verbindung bringt. Im großen Ganzen beschränkt er sich auf eine reine Beschreibung seines Falles.

In dem von BEATTY und HAWES zitierten Buch "Fetal and Neonatal Pathology" beschreibt J.E. MORRISON ebenfalls diese Zellveränderungen. Eine eigene Hypothese über die Ätiologie wird nicht erwähnt.

Die Zusammenfassung der nur spärlich vorhandenen Literatur ergibt, daß alle Autoren ein und dasselbe Phänomen beobachtet haben. Die rein histologische Beschreibung stimmt bei allen fast völlig überein. Sie fanden alle Riesenzellen und Rieskerne in der fetalen Rinde der Nebenniere. Zellen und Kern hatten variable Form und Größe. Alle Veränderungen bewegten sich aber innerhalb einer gewissen Breite. Die Veränderungen beschränken sich auf die fetale Nebennierenrinde. Die bleibende Rinde ist nie befallen. Ebensowenig fanden sie gleichartige Veränderungen in anderen inneren Organen. Die Zellen können fleckförmig oder diffus in einer oder in beiden Nebennieren auftreten. Teilungsfiguren hat keiner der Autoren gesehen.

Gleicht sich die histologische Beschreibung, so ist die Deutung dieses Phänomens doch sehr verschieden. Neben der reinen Schilderung des mikroskopischen Befundes ohne Darstellung einer eigenen Meinung (POTTER, BEATTY und HAWES) werden die Möglichkeiten der Vorstufe eines virilisierenden Carcinoms der kindlichen Nebennierenrinde (CRAIG und LANDING) und der hormonellen Dysregulation ventiliert (STENZ), wobei letzterer seine Meinung durch einen Hypophysenbefund (Auftreten von e-Zellen) stützt. KAMPMEIER geht nicht so weit, er stellt die These der Funktionseinheit der Riesenzellen mit den umgebenden normalen Rindenzellen auf. Er lehnt die Anerkennung als eigene Zellrasse

ab. Dabei läßt er offen, warum gerade diese Zellen sich vergrößern. Eine Virusätiologie wird von allen Autoren, die sich damit befaßt haben, abgelehnt. (POTTER, BEATTY und HAWES).

BEATTY und HAWES fiel ferner noch die Häufung von Mißbildungen unter ihren Fällen auf. Sie fanden unter 11 Fällen 9 mit Mißbildungen. Eine Erklärung konnten sie dafür nicht finden. Lediglich die Feststellung trafen sie, daß es sich um Mißbildungen handele, die ihren gemeinsamen Ursprung in der 5.-7. Fetalwoche hätten.

Keiner der Autoren konnte bei der mikroskopischen Untersuchung der anderen inneren Organe hier zur Diskussion stehende gleichartige Veränderungen finden. Diese Tatsache kann von uns bestätigt werden, denn auch bei genauer Durchsicht der Präparate konnten wir nichts finden, was auch nur im entferntesten eine Ähnlichkeit mit der Cytomegalie der Nebennierenrinde aufweist.

Wohl gibt es bei Kindern eine Cytomegalie. Sie wurde auch von POTTER erwähnt. Aber diese Erkrankung hat mit unserem Problem nur den Namen gemeinsam. Dort handelt es sich um die Cytomegalie in Form der Speicheldrüsenenerkrankung der Kinder mit Riesenzellbildung in den Speicheldrüsen. Vergleiche der Histologie, des Alters und der Lokalisation trennen diese beiden Erkrankungen ganz deutlich voneinander. Speziell SEIFERT hat sich mit dieser Erkrankung befaßt. Wir sind näher darauf eingegangen, weil es uns notwendig erscheint, die Cytomegalie der Nebennierenrinde bei Feten und Neugeborenen möglichst genau nach allen Seiten abzugrenzen.

In der sehr vielseitigen und ausgedehnten Literatur über die Anatomie und Physiologie der fetalen Nebennieren finden sich keine weiteren Beobachtungen über diese großen Zell- und Kernformen. (LANDAU, BACHMANN, K. KLOOS u. STAEMMLER, LIEBEGOTT, STIEVE, ROTTER, ZEISEL).

## EIGENE STELLUNGNAHME

### Allgemein - pathologische Bemerkungen zur Kernvergrößerung.

Bevor wir in eine Diskussion über die bisher geäußerten Standpunkte und Hypothesen eintreten und sie mit unseren Ergebnissen vergleichen, müssen noch einige Punkte herausgestellt werden, die unserer Meinung nach eine sehr erhebliche Rolle in der Beurteilung des Phänomens der Cytomegalie der fetalen Nebennierenrinde bei Feten und Neugeborenen spielen. Überhaupt sollten, solange wir noch keine eindeutige Erklärung für dieses Geschehen haben, alle nur möglichen Beobachtungen herangezogen werden.

Es gilt einmal ganz allgemein die Überlegung anzustellen, wann wir Zell- und Kernvergrößerungen im normalen physiologischen Geschehen erwarten können. Zu dieser Frage hat ALTMANN 1952 und 1954 eingehende Untersuchungen gemacht. Normalerweise bestehen die Nukleoli fast ganz aus Ribosenukleoproteiden. Nur in den Randkörperchen befinden sich Desoxyribosenukleide, die als Träger der Gene während des gesamten Stoffwechselgeschehens verhältnismäßig stabil bleiben. Der Nukleolus gibt Ribosenukleansäure an das Cytoplasma ab. Das Cytoplasma braucht diese Substanz zur Synthese des Plasmaeiweißes. Die Nukleoli rücken dabei an die Kernmembran heran und treten unter Öffnung derselben mehr oder weniger vollständig aus dem Kern in das Cytoplasma hinüber. Der Kern bildet dann als Ersatz für die ausgetretenen sofort neue Nukleoli. Unter Zusammenfassung der bisherigen Untersuchungsergebnisse kann man folgendes sagen:

Die Desoxyribosenukleansäuren der Gene induzieren die Bildung des Chromosomeneiweißes und der Ribonukleoproteide, die dann in den Nukleoli angesammelt werden. Die Ribonukleoproteide werden von diesem "Depot" aus nun fraktioniert oder bei besonderem Bedarf auch mit dem ganzen Nukleolus in das Cytoplasma ausgeschieden. Dabei werden die Chromosomen als Leitbahnen benutzt. Das heißt also, daß die Abgabe nicht diffus sondern bruchstückweise unter Öffnung der Kernmembran erfolgt. ("Schleusenmechanismus")

nach Berg. ) Die die Eiweißsynthese steuernden Ribonukleoproteide werden bei diesem Prozeß aufgebraucht und je nach Bedarf von den Nukleoli nachgeliefert.

Steigt nun der Stoffwechselumsatz an, so müssen sich die Kerne dem gestiegenen Bedarf an Ribonukleoproteiden anpassen und mehr produzieren. Dies geht im physiologischen Geschehen nur bis zu einem gewissen Grade. Steigt der Stoffwechsel, ganz gleich aus welchem Grunde, nun krankhaft an, dann muß der Kern viel mehr produzieren als er normalerweise schaffen kann. Der steigenden Anforderung kann er nur durch eine Vergrößerung seines Umfangs nachkommen. Diese Vergrößerung schafft er durch Endomitose. Bei der Endomitose handelt es sich um eine Chromosomenvermehrung ohne Kernteilung. Der Chromosomensatz kann ein Vielfaches des normalen betragen. Eventuell kann es auch zu amitotischer Kernvermehrung kommen. Dann tragen die Zellen zwei oder mehr Kerne. Die Zahl der Nukleoli wird bei dieser Kernvergrößerung ebenfalls vermehrt.

Wält sich die krankhafte Stoffwechselsteigerung in einem bestimmten Rahmen, dann kann die Kernvergrößerung mit dem Ende der abnormalen Belastung sich wieder zurückbilden. Ist dies aber nicht der Fall, dann treten irreversible Schäden auf und der Kern ist dem Untergang geweiht. Zeichen dieser irreversiblen Kernschädigung sind Kernpyknose, Karyorhexis und Karyolyse. Die Kerne zeigen sich durch Chromatinzusammenballung dunkler, sie sehen in fortgeschrittenem Zustand zerrissen aus. Bei weit gediehener Kernschädigung setzt Kernzerfall bzw. Kernauflösung ein und man sieht im mikroskopischen Bild nur noch sogenannte "Kernschatten". Schon die Vorstufen des gesteigerten Stoffwechselgeschehens lassen sich gelegentlich in Form von in das Cytoplasma ausgetretenen Nukleoli im mikroskopischen Bild beobachten. Auch das Auftreten von Vakuolen in Kern und Plasma, sowie die Vermehrung der eosinophilen Substanzen im Plasma lassen auf einen gesteigerten Stoffwechsel schließen.

Wir können nun sagen, daß bei einem Vergleich der hier zur Diskussion stehenden Zell- und Kernveränderungen der fetalen Nebennierenrinde mit diesen Forschungen über die Stoffwechselvor-

gänge der Zelle der Schluß gezogen werden kann, daß es sich hier um "überentwickelte" Zellen der fetalen Rinde handelt. Wir sind der Meinung, daß diese normalen Zellen der fetalen Rinde an einem gesteigerten bzw. fehlgesteuerten Stoffwechselgeschehen beteiligt sind. Diese Ansicht wird durch die Ergebnisse der anderen Autoren weitgehend bestätigt. Gehen wir von dem gesteigerten Stoffwechsel aus, so erklären sich ihre als vergrößert bis bizarr, ja zerrissen, beschriebenen Kernformen. Dazu kommt dann das schmutzige, beschriebene Chromatin mit dem teilweise bröckeligen Zustand. Auch die Vermehrung der Nukleoli ließe sich hier anführen, wie das gelegentliche Auftreten von zweikernigen Zellen. Einen deutlichen Beweis für unsere Ansicht, daß es sich um Zellen der fetalen Rinde handelt, die durch krankhafte Stoffwechselsteigerung vergrößert sind, ist die Tatsache, daß BEATTY und HAWES in ihrem Zellplasma kleine ausgetretene Chromatinteilchen beschreiben. Sie haben allerdings diese Tatsache in ihrer Veröffentlichung nicht ausgewertet. Ähnliche Beobachtungen konnten wir in unseren eigenen Fällen auch machen. Des weiteren wurden von keinem Beobachter Mitosen bzw. irgendwelche Teilungsfiguren beschrieben. Bei den von KAMPMEIER beschriebenen in den embryonalen Stadien handelt es sich sicherlich um die sogenannten HETT'schen epithelialen Riesenzellen. Sonst werden alle Teilungsfiguren verneint. Diese Beobachtung spricht gegen die Vermutung, daß es sich hier um eine eigene Zellrasse handeln könne. Auch bei Zellen, die vielleicht die Vorstufe eines Tumors bilden könnten, müßten wenigstens gelegentlich Zellteilungen gefunden werden. - Dagegen berichten bereits CRAIG und LANDING über eine Chromosomenvervielfachung. Nach ihnen sind die Riesenzellen polyploid. Auch dies weist in die von uns bevorzugte Gedankenrichtung. Des weiteren soll hier noch angeführt werden, daß beim Fehlen aller Teilungsvorgänge sich alle Übergangsformen zwischen den ganz normalen Zellen der fetalen Rinde und den Riesenzellen mit einem größten Durchmesser von  $70\ \mu$  und einem größten Kerndurchmesser von  $40\ \mu$  finden lassen. Dies spricht ja auch dafür, daß es sich hier um einen kontinuierlich fortschreitenden Prozeß handelt. Bei anderen Stoffwechselsteigerungen finden sich ähnliche Zell- und Kernvergrößerungen.

## Möglichkeiten einer Zellstoffwechselstörung als Ursache der Cytomegalie

Eine Auseinandersetzung mit dem Problem der Cytomegalie der fetalen Nebennierenrinde muß zunächst die Häufung der Fälle mit Mißbildungen in das Auge fassen, wozu in einem eigenen Fall noch ein Pseudohermaphroditismus femininus hinzukommt. Die beobachteten Mißbildungen entwickeln sich im ersten Schwangerschaftsdrittel (TONUTTI, KAUFMANN), in einem Zeitraum, in dem die fetale Nebennierenrinde ihre erste Entfaltung erfährt. Es ist naheliegend anzunehmen, daß dieselben pathologischen Stoffwechselvorgänge, die für die Mißbildungsentwicklung verantwortlich sind, auch die fetale Rinde treffen und hier zur Riesenkernbildung führen. Dies ist besonders in den Fällen einleuchtend, in denen die Nebenniere oder benachbarte Organanlagen von der Mißbildung betroffen sind, wie z.B. unser Fall 1 (Schmetterlingsnebenniere) und unser Fall 2 (Aplasie der Nieren, der Ureteren, der Harnblase usw.).

Damit würde also die Entwicklung der Cytomegalie in die Embryonalzeit verlegt, was gut mit den Beobachtungen von KAMPMEIER übereinstimmt. Daraus würde sich auch erklären, warum die Außenzone bei der Cytomegalie unbeteiligt ist. Sie liefert während der Embryonal- und Fetalzeit das Material für die Innenzone durch Transformation ihrer Zellen, wie dies DHOM-ROSS-WIDOK gezeigt haben. In der Embryonalzeit angelegte Riesenzellen finden sich deshalb später nur in der Innenzone.

Die Art der jeweils in Frage kommenden Stoffwechselstörung hängt eng mit der Ätiologie der jeweiligen Mißbildung zusammen, die hier nicht im einzelnen erörtert werden kann. Eine speziell gesteigerte trope Stimulierung, etwa von der fetalen Hypophyse her, dürfte für die Genese der Cytomegalie keine Rolle spielen, da Strukturbild und Cytologie des übrigen Rindengewebes unauffällig sind.

Ob der Riesenzellbildung im Laufe der Fetalzeit eine funktionelle Bedeutung zukommt, kann nicht entschieden werden. Es ist zweifellos verlockend, dies bei dem Fall von Pseudohermaphroditismus femininus anzunehmen, besonders da die Riesenzellbildung hier mit einer besonders kräftigen Vines-Reaktion einherging. (BERNHARD, VINES) Eine Nebennieren-Hyperplasie liegt jedoch nicht vor, sodaß

wir diesen Nebennierenbefund nicht als sicheren Beweis dafür ansehen können, daß die Zwitterigkeit Folge eines adreno-genitalen Syndroms ist, wie sonst beim Pseudohermaphroditismus femininus. Diese Zurückhaltung ist besonders deshalb notwendig, weil dieser Fall auch anderweitige schwere Mißbildungen aufweist (BIERICH, J.R., OVERZIER).

Die Fälle ohne Mißbildungen, bei denen also die Cytomegalie der Nebenniere als reiner Zufallsbefund imponiert, sind einer Deutung nicht zugänglich, es sei denn, man begnügt sich mit der aus allgemein-pathologischen Überlegungen hergeleiteten Annahme, daß eine embryonale oder fetale, meist lokalisierte Stoffwechselstörung vorgelegen hat.

Die Antwort auf die Frage nach der Bedeutung der Cytomegalie der fetalen Zone der Nebennierenrinde muß sich daher darauf beschränken, daß es sich um den morphologischen Ausdruck einer wahrscheinlich schon embryonal wirksam gewordenen Stoffwechselstörung handelt. Mit dem Untergang der fetalen Zone nach der Geburt verschwindet dieses Phänomen.

## ZUSAMMENFASSUNG

1. Es werden vier eigene Fälle von Cytomegalie der fetalen Nebennierenrinde mit Befall beider oder einer Nebenniere beschrieben.
2. Die bisher veröffentlichte Literatur mit ihren gleichartigen Beobachtungen, aber den auseinandergehenden Deutungen wird zusammengefaßt dargestellt.
3. Es wird die Auffassung dargelegt, daß es sich um eine schon embryonal einsetzende Stoffwechselstörung der Nebennierenrinde handelt, worauf die häufig mitvorhandenen Mißbildungen hinweisen. Ein ursächlicher Zusammenhang mit dem in einem Fall vorliegenden Pseudohermaphroditismus femininus kann nicht gesichert werden. Es handelt sich bei der Cytomegalie der fetalen Nebennierenrinde um ein Phänomen, das mit der Involution der fetalen Innenzone nach der Geburt verschwindet.

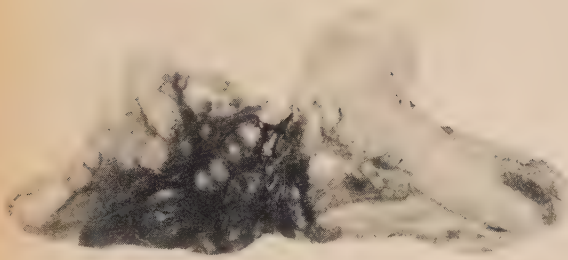
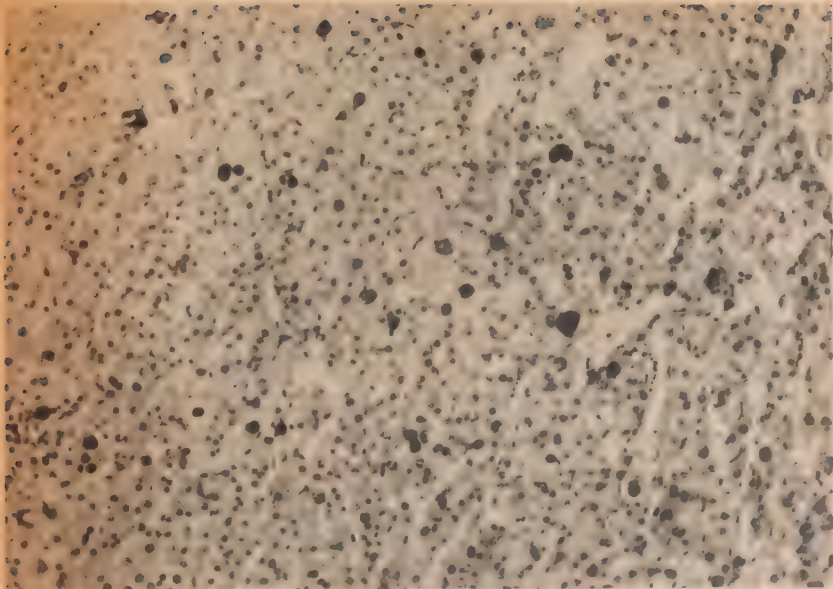


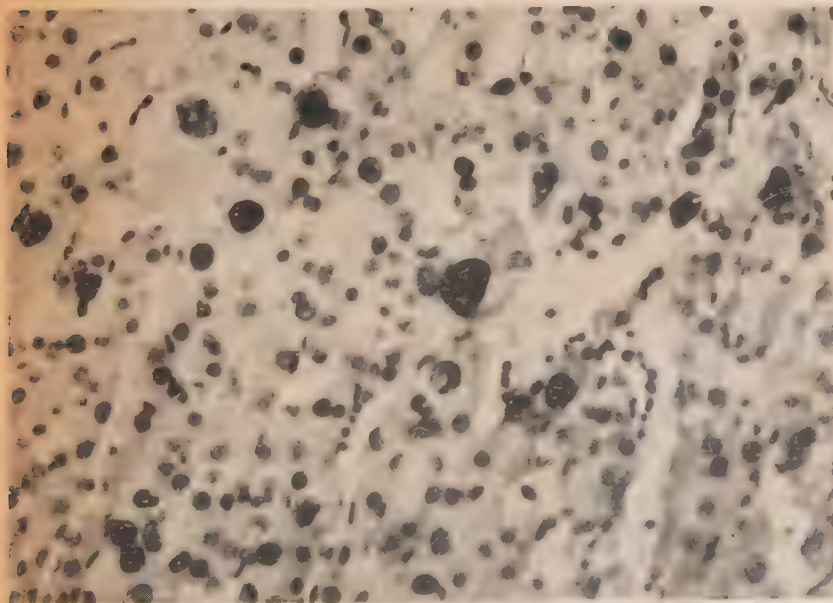
Abb.1 Fall 1 Verschmelzung beider Nebennieren zu einer sogenannten "Schmetterlingsnebenniere"



Abb.2 Fall 2 Kryptophthalmus, Pseudohermaphroditismus femininus, Syndaktylie und Klumpfußbildung



**Abb.3 Fall 4 Riesenkernbildung in der fetalen Innenzone.**



**Abb.4 Dasselbe. Stärkere Vergrößerung**

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Privatdozenten Dr.med. G. Dhom für die Überlassung des Themas und das Referat, sowie Herrn Professor Dr. med. K. Neubert für die Übernahme des Korreferats herzlich zu danken.

LITERATURVERZEICHNIS

- ALTMANN: Frankf.Zeitschr.f.Pathol. 60, 377; 1949  
Verh.d.Gesellsch.f.Pathol. 60; 1944  
Zeitschr.f.Krebsforsch. 58, 632; 1952  
Klin.Wochenschr. 33, 306; 1955  
Allgemeine Pathol.Büchner 27; 1956  
Urban u.Schwarzenberg
- BACHMANN, R.: Verh.d.dt.Ges.f.Pathol. 36, 68; 1952  
Handb.d.mikrosk.Anatomie VI, Teil 5
- BEATTY, E.C. and  
HAWES, Ch.R.: Amer.J.Diss.Child. 89, 463; 1955
- BENNER, M.: Amer.J.Path. 16, 787; 1940  
Zit.n. Beatty and Hawes u. Craig and  
Landing
- BERNHARD, W.: Inaugural-Diss. Würzburg 1953
- BIERICH, J.R.: Probleme der fetalen Endokrinologie  
3.Symp.d.dtsch.Ges.f.Endokrin.  
Springer-Verlag 1956
- BÜCHNER, F.: Allgemeine Pathologie, Urban u.Schwarzen-  
berg 1956
- CRAIG, J.M. and  
LANDING: Amer.J.Clin.Path. 21, 940; 1951
- DHOM, G.: Zeitschr.f.Geburtsh.u.Gynäkol. 142, 213;  
1954  
Klin.Wochenschr. 35, 493; 1957  
Verh.d.dt.Ges.f.Pathol. 40; 1957
- DHOM-ROSS-WIDOK : Die Nebennieren des Feten und des Neuge-  
borenen (im Druck)
- GASSER: Quart.Rev.Ped. 9, 12  
Zit.n. Beatty and Hawes
- GILLMAN and GILLMAN: Zit.n. Beatty and Hawes
- HETT, J.: Zeitschr.f.mikrosk.anat.Forsch.  
3, 179; 1923
- KAMPMEIER, O.: Anatomic.Rec. 37, 95; 1927
- KAUFMANN, E.: Lehrbuch f.spez.Pathol. 2; 1938
- KLOOS, K. und  
H.J.STÄMMLER: Virchows Archiv 324, 285; 1953/54

- LANDAU, M.: Verh.d.dt.Ges.f.Pathol. 301; 1913
- LIEBEGOTT, G.: Ziegler's Beitr.z.pathol.Anat. 109, 93 u. 98; 1947  
Verh.d.dt.Ges.f.Pathol. 36, 21; 1952
- MORRISON, J.E.: Fetal and Neonatal Pathology, St.Louis 1952  
Zit.n. Beatty and Hawes
- OVERZIER, C.: Probleme d.fet.Endokr.  
3.Symp.d.dtsch.Ges.f.Endokrin.  
Springer-Verlag 1956
- PINKERTON: Zit.n. Potter
- POTTER, E.: Pathology of the Fetus and Newborn.  
The Year Book Publishers. INC. Chikago 1952
- ROTTER, W.: Virchows Archiv 316, 590; 1949
- SEIFERT, G.: Verh.d.dt.Ges.f.Pathol. 40, 123; 1956
- STAEMMLER, H.J.: Verh.d.dt.Ges.f.Pathol. 36, 169; 1952
- STENZ, K.: Frankf.Zeitschr.f.Pathol. 67, 568; 1956
- STIEVE, H.: Zeitschr.f.mikrosk.anat.Forsch. 50; 1947
- TONUTTI, E.: Verh.d.dt.Ges.f.Pathol. 36, 123; 1952  
Zeitschr.f.mikrosk.anat.Forsch.50, 495; 1947  
Zeitschr.f.mikrosk.anat.Forsch.51, 346; 1948  
Zeitschr.f.mikrosk.anat.Forsch.52, 32; 1949  
Probl.d.fet.Endokrin.  
3.Symp.d.dtsch.Ges.f.Endokrin.  
Springer-Verlag 1956
- VELLIOS, F. and M.G.SMITH: Amer.J.Pathol. 26, 667; 1950  
Zit.n. Beatty and Hawes
- VINES, H.W.C.: J.of Pathol. 40, 161; 1935  
Zit.n. Steege und Bernhard
- WIRTH and HOWARD: Zit.n. POTTER, E.
- WÜRTERLE, A.: Probleme d.fetalen Endokrin.  
3.Symp.d.dtsch.Ges.f.Endokrin.  
Springer-Verlag 1956
- ZEISEL, H.: Probleme d.fetalen Endokrin.  
3.Symp.d.dtsch.Ges.f.Endokrin.  
Springer-Verlag 1956

## LEBENS LAUF

Am 6. April 1923 wurde ich, Gerhard Max Theodor Huckert, in Berlin-Lichterfelde-West als Sohn des Facharztes für innere Krankheiten Dr.med. Gerhard Huckert und seiner Ehefrau Ilse geb. Andersch geboren. In Brieg/Breslau besuchte ich die Volksschule und das staatliche Gymnasium (später umgewandelt in Oberschule). Ostern 1942 legte ich dort das Abitur ab.

Anschließend wurde ich zum Wehrdienst eingezogen. Nach der Rückkehr aus der Gefangenschaft 1947 arbeitete ich erst in der Landwirtschaft (Wiederaufbaudienst) und dann in einem Krankenhauslaboratorium als Laborant.

Wintersemester 1949 begann ich mein Medizinstudium an der Würzburger Universität. Nach dem Physikum Ostern 1952 ging ich für zwei Semester nach Graz an die dortige Universität. August 1955 bestand ich in Würzburg das Staatsexamen.

Aus finanziellen Gründen mußte ich meine Promotion bis 1958 aufschieben. In der Zwischenzeit arbeitete ich am Pathologischen Institut der Universität Würzburg (bis Februar 1956), an einem Privatsanatorium in Bad Mergentheim (Sommer 1956) und anschließend übernahm ich vertretungsweise für einen erkrankten Kollegen dessen Kassen- und Knappschaftspraxis in Bork/ Westfalen, die ich bis 31.12.57 führte. Seitdem arbeite ich an meiner Doktorarbeit.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe. Ein mir früher zugeteiltes Thema habe ich ordnungsgemäß zurückgegeben.

Gerhard Huckert.







